

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

101

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Mendel GHENDLER

Né le 20 janvier 1907, à Edintzi (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TYPHUS EXANTHÉMATIQUE
EN ROUMANIE

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Mendel GHENDLER

Né le 20 janvier 1907, à Edintzi (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TYPHUS EXANTHÉMATIQUE
EN ROUMANIE

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOCQUOT.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUÉNU.	
HARVIER.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ÉCALLE			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LÉDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

*Dont la vaillance et les belles qualités
du cœur, qui furent pour moi un réconfort
et une joie, m'aideront dans l'exercice de
ma profession, je dédie ce travail.*

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE POITIERS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE EN ROUMANIE

Le typhus exanthématique est une maladie infectieuse, contagieuse, épidémique et endémique dans quelques pays. Connu depuis la haute antiquité, le typhus exanthématique a été confondu avec des maladies différentes parce que c'est une maladie polymorphe, suivant les épidémies il prend le masque de nombreuses maladies accompagnées de fièvre exanthème, délire, agitation et stupeur.

Thucydide décrit dans l'histoire de la guerre de Péloponèse, l'épidémie qui éclata à Athènes en 430 avant J.-C. sous le nom de peste. Les Péloponésiens avaient envahi l'Attique au début de l'été. Les campagnards s'entassèrent dans la ville, l'encombrement fut grand et l'épidémie éclata.

Déjà à ce moment, Thucydide remarqua que l'épidémie était favorisée par l'agglomération, la promiscuité et la misère.

Au cours des siècles, le typhus exanthématique a reçu bien des noms. Son développement plus facile pendant les guerres et les famines, le fit dénommer : fièvre des camps, des prisons, fièvre de la misère.

Devenu presque endémique en Hongrie, qui fut pendant de longues années le foyer d'où il irradi

que la lumière se fit sur le mode de propagation du typhus exanthématique.

En premier lieu, Ch. Nicolle et ses élèves ont démontré expérimentalement que le sang des malades atteints de typhus exanthématique était virulent ; injecté à des singes il provoquait chez eux la maladie. Puis ils entreprirent une série d'expériences qui démontrèrent d'une façon absolue le rôle du pou du corps dans la transmission du typhus exanthématique. Ces auteurs ont recueilli 29 poux de corps sur des individus sains ; après avoir laissé ces parasites à jeûn pendant huit heures, ils les déposèrent sur le corps d'un bonnet chinois gravement atteint de typhus expérimental.

Le lendemain et les jours suivants, ces poux furent reportés sur 2 bonnets chinois tout à fait sains, qui furent piqués par eux pendant 6 à 12 jours consécutifs.

Les deux animaux, à la suite de ces piqûres ont contracté le typhus expérimental après incubation de 24 à 40 jours ; leur sang était virulent pour les autres singes et éprouvés neuf mois plus tard, ils se sont montrés immunisés contre une nouvelle infection.

Depuis, un grand nombre d'expérimentations ont confirmé ce résultat.

Cependant, Sergent, Vialatti et Foley, ayant déposé des lentes, provenant de poux infectés, sur la peau scarifiée d'un homme, celui-ci contracta le typhus exanthématique. Ch. Nicolle a contesté le rôle des lentes par elles-mêmes, c'est-à-dire de l'hérédité

comme c'est le cas dans le typhus récurrent, et a émis l'hypothèse que la surface extérieure des lentes pouvait être contaminée par les crottes de leurs parents contenant le virus. Toutes les expériences faites par cet auteur ainsi que par Goldberger, Noller et d'autres, pour transmettre le typhus exanthématique aux animaux par les poux issus des lentes infectées, ont été négatives. Les travaux de Ch. Nicolle et de ses élèves restent et resteront mémorables dans l'histoire. C'est grâce aux mesures de prophylaxie qui découlent de ces découvertes qu'on a pu arrêter les terribles épidémies qui ont sévi dans plusieurs pays pendant la dernière guerre, particulièrement en Serbie et en Roumanie.

Quant au virus lui-même, l'accord n'est point encore fait. Ricketts et Wilder ont signalé, pour la première fois en 1910, la présence dans le tube digestif, de poux nourris sur des typhiques, d'un virus qui se présente sous la forme de coccobacille lancéolé ou bâtonnet grêle, très petit $O_{\mu,4}$ ne prenant pas le Gram et qui se teinte intensément à son extrémité par le Giemsa. Von Prowatzek a confirmé par la suite ces recherches. La majorité des auteurs semble se rattacher à cette idée, cependant quelques-uns attribuent encore ce rôle à un protéus qu'on trouve constamment dans le sang des typhiques au début de la maladie, qui disparaît 72 heures après, mais à ce moment le sérum du malade acquiert un pouvoir agglutinatif vis-à-vis de ce protéus qu'on désigne sous le

nom de Protéus X 19. Pourtant, la preuve de la virulence de ce protéus n'est point faite, l'inoculation de cultures de ce microbe aux animaux restent négatives.

D'autre part, Charles Nicolle a démontré par l'inoculation aux singes et aux cobayes du sang des malades atteints de typhus exanthématique que :

1° Le sang du typhique est virulent et cela même deux jours avant le début de la fièvre et jusqu'à deux jours après la défervescence.

2° Que ce sang, chauffé à 55° pendant 15 minutes, perd sa virulence.

De tous ces travaux, il est acquis actuellement que c'est l'homme atteint de typhus exanthématique qui est le réservoir du virus et que c'est le pou du corps qui est l'hôte intermédiaire.

De quelle façon agit le pou et à quel moment est-il contagieux ?

Lors des grandes épidémies on a eu à déplorer l'atteinte d'un grand nombre de médecins qu'on ne pouvait pourtant pas soupçonner d'avoir hébergé sur eux des poux. Ces médecins, en soignant des typhiques, étaient exposés à être piqués par leurs poux. Une seule piqûre suffisait pour provoquer la maladie. Ce fait a incité les auteurs à admettre que la contagion se fait par la piqûre du pou. Weigl, qui a fait de nombreuses recherches sur le pou, n'a pas retrouvé de *Rickettsia* dans les glandes salivaires de ce parasite. Par contre, l'auteur a mis en évidence la présence de quantité innombrable de *Rickettsia* dans les

crottes du pou. En se basant sur ces recherches, Weigl a émis la théorie que c'est par les crottes des poux infectés que l'infection se fait. Les Rickettsias passeraient à travers la peau excoriée par le grattage.

D'autre part, divers auteurs se sont attachés à l'étude du pou infecté pour savoir à quel moment le pou ayant piqué un typhique devient contaminant.

Il résulte de ces travaux que :

1° Le pou qui vient de piquer un sujet atteint de typhus exanthématique peut être infectant par piqûre pendant un temps très court qui suit le repas infectant.

2° Une fois ce moment passé on ne retrouve plus de Rickettsia ni dans la trompe du pou, ni dans son corps. Ce n'est que vers le 5° ou 7° jour qu'on trouve des Rickettsias dans le tractus intestinal du pou et dans ses crottes. L'ensemble de ces travaux démontre que la contamination peut se faire soit par piqûre du pou, soit par son écrasement ou ses crottes, suivant les circonstances de chaque cas.

ÉTUDE CLINIQUE

Le typhus exanthématique évolue en quatre périodes : d'incubation, d'invasion, d'état et de déferescence.

L'incubation, de durée variable de 5 à 21 jours. Longue, dans les foyers d'endémicité ; au début et

à la fin d'une épidémie, elle tend à être de 7 à 8 jours en pleine épidémie.

Cette période que comprend le temps entre le moment de la contamination et l'apparition de la fièvre est cliniquement silencieuse.

L'invasion est brutale, par un frisson solennel comme celui de la pneumonie. La fièvre s'élève à 40°-41°, accompagnée de courbature, de rachialgie, de céphalalgie, de crampes et souvent d'agitation et de délire.

A cette période, on constate des signes très importants :

1° Une congestion intense de la face et des conjonctives.

2° La difficulté d'examiner la langue, du fait que le malade se trouve souvent dans l'impossibilité de la sortir, parce que il y a contracture des muscles génio glosse.

Accessoirement, on constate quelquefois une rougeur de la gorge et des piliers. Ce qui est plus constant c'est l'apparition d'un enanthème siégeant sur la muqueuse buccale, surtout sur le palais. Cet enanthème est constitué par des taches rouge foncé de 1 millimètre à 1 1/2 millimètre de diamètre, à contours irréguliers, au nombre variable, en moyenne une dizaine. Apparu vers le 2^e jour, l'enthème disparaît vers la fin de cette période, c'est-à-dire vers le 4^e ou le 5^e jour.

Période d'état. — Cette période est caractérisée par deux symptômes essentiels : l'exanthème et l'état de stupeur. L'exanthème apparaît en moyenne du 4^e ou 7^e jour de la maladie. Il débute sur la partie antérieure du creux de l'aisselle, les flancs, la poitrine et l'abdomen, mais respecte toujours la face, le cou et la nuque et très souvent les faces palmaires des mains et plantaires des pieds.

L'exanthème se fait d'une seule poussée en quelques heures. L'élément éruptif se présente d'abord comme des macules à peine saillantes, séparées par des intervalles de peau saine, s'effaçant au début sous la vitropression et donnant au toucher une sensation de velouté. Vingt-quatre à quarante-huit heures après les taches deviennent échymotiques et ne s'effacent plus, d'où le nom de typhus pétéchiâl.

L'état de stupeur, le tumphos est plus ou moins prononcé. Le malade, inerte, paraît indifférent, ne répond pas ou très difficilement. On note de la carphologie et du tremblement. Parfois un délire doux, triste, incohérent ; d'autre fois, au contraire, le délire devient violent.

Pendant toute cette période la fièvre reste en plateau autour de 40°, le pouls est rapide, aux environs de 120, régulier, sans dicrotisme. La tension artérielle est abaissée. Le foie et la rate sont augmentés de volume. Les urines sont rares et albumineuses. Le sang présente de la leucocytose de 15 à 20.000 éléments par mmc. avec prédominance de polynucléaires neutrophiles. Le liquide céphalo-rachidien est jaunâtre,

riche en albumine et présente une forte lymphocytose dès les premiers jours de la maladie.

Période de défervescence. — A la fin du deuxième septenaire (14 à 16 jours de la maladie), après une exacerbation de tous les symptômes, il se produit une véritable crise. L'état typhoïde disparaît, le malade redevient conscient, le pouls se ralentit, la langue devient humide et il se produit une crise sudorale et urinaire. La température descend en un temps ou en lysis pour se maintenir pendant un à deux jours au dessous de 37°. Dans les formes favorables la convalescence se fait rapidement. Malheureusement la défervescence ne marque pas toujours une tournure favorable. Danielopolu insiste, à juste titre, sur la gravité de l'intoxication typhique et l'accentuation de ces phénomènes après la chute de la température. D'après Danielopolu, une défervescence sans amélioration notable des signes généraux indiquent un pronostic très réservé.

FORMES CLINIQUES

Le Dr Danielopolu, qui a été chargé du service du typhus exanthématique de l'hôpital Brancovan, durant l'épidémie roumaine 1917-1918, nous laisse un ouvrage remarquable dans lequel il réunit ses observations relatives aux formes cliniques du typhus exanthématique.

D'après cet auteur on observait surtout trois formes

de la maladie suivant la gravité de l'évolution : une forme légère, une forme moyenne et une forme hypertoxique.

La forme légère a été observée surtout chez les sujets jeunes et aux deux extrêmes de l'épidémie. Cette forme est caractérisée par son évolution sans phénomènes alarmants ; tuphos peu prononcé ou même absent, exanthème léger non échymotique et disparaissant à la fin du deuxième septenaire. Retour brusque à la santé aussitôt la température tombée.

La forme moyenne est caractérisée par l'accentuation de tous les symptômes. Cependant l'inconscience n'est pas complète, l'exanthème ne prend pas toujours l'aspect hémorragique, les extrémités ne sont pas cyanosées ni refroidies. La défervescence se fait vers le 15^e jour, mais on ne constate pas, comme dans la forme légère, cette grande amélioration que caractérise la crise. Le malade est réveillé, reconnaît l'entourage. Quelquefois il présente pendant un certain temps des troubles de la parole et de la mémoire. Danielopolu stipule que ces troubles sont déjà une note de l'intoxication typhique.

Les complications ne sont point rares, nous y reviendrons.

Le pronostic de cette forme est réservé et est en fonction de l'âge du malade, de l'état du myocarde et des complications septiques.

Forme hypertoxique. — C'est une forme s'accom-

pagnant d'un cortège de phénomènes qui lui donnent un aspect dramatique. Au début d'un typhus exanthématique il est difficile de diagnostiquer cette forme, car les symptômes qui la caractérisent n'apparaissent que dans la deuxième semaine et quelquefois même pendant la période post-pyrétique.

La malade passe par une période d'excitation avec délire quelquefois furieux. Petit à petit la prostration gagne. Plongé dans un état de prostration de plus en plus profond, le malade semble complètement indifférent à tout ce qui l'entoure. Il présente de la carphologie, des soubresauts des tendons. Quelquefois il s'y ajoute la raideur de la nuque et des signes oculaires : du myosis et inégalité pupillaire. La langue est sèche et racornie, la respiration est rapide, 30 à 60 par minute, bruyante. Le malade présente du hoquet. Dans un nombre de cas, les malades ont présenté une rétention ou une incontinence des urines et des matières.

Les extrémités commencent à se cyanoser tôt, pendant la deuxième semaine. Les ongles sont violets, mais la température locale reste en rapport avec la température générale.

Plus tard à l'approche de la défervescence les extrémités deviennent plus cyanosées et froides, c'est cet état qui est étudié par Danielopolu sous le nom de « syndrome des extrémités ».

L'exanthème est presque constamment hémorragique et persiste après la défervescence. La défervescence arrive vers le 15^e jour, mais on n'observe

aucune amélioration de l'état général, bien au contraire les phénomènes d'intoxication s'accroissent après la chute de la température. La respiration devient de plus en plus troublée, accélérée et bruyante, le hoquet fréquent. Pouls rapide très faible. L'examen du sang montre une leucocytose de plus en plus forte avec mononucléose allant jusqu'à 50 %. Le liquide céphalo-rachidien xanthochromatique riche en albumine et en éléments cellulaires.

La mort est souvent l'aboutissant de cette forme. Le malade meurt dans l'hypothermie par collapsus. Danielopolu distingue encore une forme foudroyante en tant que variété de la forme hypertoxique et une forme abortive comme variété de la forme légère.

Forme asymptomatique. — A ces formes il convient actuellement d'ajouter le typhus exanthématique asymptomatique décrit par les auteurs sous le nom de forme inapparente. C'est la dernière venue et elle n'est pas sans intérêt au point de vue de la prophylaxie.

En 1919, Ch. Nicolle et Ch. Lebaillly ont montré que certains animaux peuvent faire un typhus expérimental sans manifester les signes évidents de l'infection. Ces auteurs désignèrent cette forme muette du typhus expérimental sous le nom d'infection inapparente.

Ils montraient également que le typhus inapparent existe aussi comme forme de récurrence.

Déjà, lors de leurs premières recherches, Ch. Ni-

colle et Lebailly émirent l'opinion que la forme asymptomatique du typhus devait exister chez l'homme pendant les épidémies de typhus exanthématique.

Actuellement, il est fermement établi que chez les animaux peu réceptifs au virus typhique : lapins, rats, l'infection évolue en règle générale d'une façon muette. Et ce qui est très intéressant à noter, c'est que pendant tout le cours de cette forme inapparente, le sang de ces animaux recèle un virus parfaitement actif.

Plus près de nous, en 1928, Ramsine trouve en Yougoslavie, une forme inapparente naturelle chez un homme qui se trouvait dans un foyer de typhus exanthématique et qui n'avait pas eu la maladie antérieurement.

En 1930, Minervine, Barykine et Kompanéev ont entrepris une série de recherches dans un foyer endémique de typhus exanthématique.

Ils cherchent à s'assurer si l'infection typhique asymptomatique peut exister chez les individus n'ayant jamais eu le typhus exanthématique et, d'autre part, si l'infection asymptomatique peut être constatée chez les sujets ayant déjà fait antérieurement la maladie sous la forme cliniquement appréciable et qui passent pour immunisés.

Dans leurs recherches ces auteurs se sont guidés sur les résultats obtenus avec la réaction de Weil Félix, chez les individus suspects et indemnes mais appartenant à l'entourage immédiat des malades,

comme encore chez ceux en contact direct avec les poux infectieux.

Les auteurs ont laissé sans y prêter attention, les cas où la réaction était inférieure au taux de 1 pour 100.

Lorsque le taux de la réaction de Weil Félix atteignait ou dépassait 1 pour 100, ils inoculaient le cobaye par voie intrapéritonéale avec le sang de ces sujets. De plus, ils injectèrent à d'autres cobayes le produit de broyage des poux prélevés sur ces sujets en expérience. Le cas du jeune Tch..., observé par Minervine est particulièrement probant. Ce jeune garçon de 16 ans montra une réaction de Weil Félix 1 pour 160 et qui augmentait ensuite rapidement. Or, ce garçon n'avait jamais été atteint de typhus exanthématique cliniquement apparent. L'enquête établit que ce jeune garçon avait couché pendant 7 nuits dans le même lit que son frère qui avait eu à ce moment la maladie.

Trois jours après, quand le sérum de Tch... donnait un taux de 1 pour 2.400, 2 cm³ de son sang et le contenu intestinal de six poux prélevés sur ses vêtements furent inoculés à deux cobayes différents et absolument sains, par voie intrapéritonéale.

Les deux animaux montrèrent une réaction thermique typique et à l'autopsie des lésions de granulomatose des vaisseaux du cerveau et des glandes.

Le broyage du cerveau de ces deux animaux fut injecté à deux autres cobayes. L'un de ces cobayes n'a manifesté aucune réaction fébrile, le deuxième

après 10 jours d'incubation a présenté une fièvre nette.

Il en résulte nettement de cette expérience qu'en l'absence de tout symptôme clinique de typhus exanthématique le jeune Tch... a néanmoins fait cette infection. Son sang étant cependant virulent pouvait servir de réservoir de virus.

D'autre part, ces auteurs ont également démontré que le typhus asymptomatique peut exister chez des sujets qui l'ont déjà eu sous sa forme clinique apparente. Ainsi par exemple le cas du D^r O..., assistant de l'Institut de microbiologie de Moscou.

Le D^r O... avait fait un typhus de gravité moyenne en 1919. Ce médecin se propose de nourrir sur lui-même des poux typhiques. Au début de l'expérience le D^r O... avait une réaction Weil Félix au taux de 1 pour 50. Vers la fin de la troisième semaine où les poux effectuaient deux repas par jour sur le D^r O..., la réaction de Weil Félix se montre positive à 1 pour 75. Cependant ce médecin continue à rester en bonne santé et à travailler. A ce moment on prélève sur lui 3 cm³ de son sang et on l'inocule par voie intrapéritonéale à un cobaye de 300 gr. Après 6 jours d'incubation le cobaye présente une réaction thermique nette. Au troisième jour de la fièvre, on sacrifie l'animal et une émulsion de son cerveau fut inoculée à deux autres cobayes. Chez l'un de ces cobayes, la fièvre monta au seizième jour, l'autre mourut avant.

L'examen des viscères de ces cobayes révéla une

granulomatose spécifique des capillaires de l'écorce cérébrale.

De l'ensemble de ces expériences, les auteurs concluent que :

1° Dans un foyer de typhus exanthématique, à côté des cas cliniques manifestes, existent d'autres évoluant sans symptômes apparents ;

2° Au point de vue de l'épidémiologie, la forme asymptomatique présente la même importance que les formes cliniques apparentes ;

3° Le typhus asymptomatique peut être observé aussi bien sur des personnes qui n'ont jamais fait la maladie, que chez des personnes qui l'ont déjà subie antérieurement sous la forme apparente ;

4° On suspectera l'évolution d'un typhus inapparent, toutes les fois qu'on constatera chez le même sujet une réaction de Weil Félix à taux croissants ;

5° Le diagnostic de certitude ne saurait être établi que par l'inoculation au cobaye du sang de sujets suspects.

Nous ne faisons que mentionner le typhus bénin du nouveau monde d'origine murine. Cette maladie a été observée pour la première fois en 1910 par un médecin de New-York, Nathan Brill.

Nombreux sont les auteurs qui se sont attachés à l'étude de cette nouvelle maladie et les conclusions semblent être actuellement unanimes que :

1° Le virus est une Rickettsia voisine de celle du

typhus exanthématique de l'ancien monde, mais non identique ;

2° La contagion se fait par l'intermédiaire des puces du rat. Une seule divergence persiste au sujet de la transformation possible du virus murin en virus de typhus de l'ancien monde, par le passage puce-homme, pou-homme. Ch... Nicolle dans ses derniers travaux insiste sur la non interchangeabilité et la non réversibilité de deux virus. En Roumanie, Combiesco et Bopesco ont effectué de nombreuses recherches sur des rats capturés en différents coins du pays et jamais ils n'ont constaté l'infection typhique chez ces rongeurs. Ils en conclurent que le typhus murin n'existe pas en Roumanie.

COMPLICATIONS.

Le typhus exanthématique est une des infections qui présente le plus de complications pendant la convalescence. Survenant la plupart du temps pendant la première semaine de l'apyrexie ; les plus fréquentes sont les complications pulmonaires, ensuite viennent par ordre de fréquence les otites, les mastoïdites, les parotidites suppurées, l'érysipèle, les laryngites, les abcès, la septicémie à streptocoque, les artérites oblitérantes avec gangrène des extrémités, les complications nerveuses tardives surtout hémiplégie et les complications oculaires, atrophie du nerf optique, abcès palpébraux, ulcères de la cornée et la cataracte.

La plupart des complications sont provoquées par l'association de microbes habituels de suppuration. L'agent habituel d'après Danielopolu serait le streptocoque.

Ces complications peuvent être mortelles. Les plus meurtrières sont les complications pulmonaires sous forme de congestion active, pneumonie et broncho-pneumonie.

Les parotidites suppurées et les septicémies à streptocoque sont d'un pronostic sombre.

PRONOSTIC

Le typhus exanthématique est une maladie grave. La mortalité varie suivant les épidémies, elle est moindre en milieu endémique, au début et à la fin d'une épidémie.

Les éléments de mauvais pronostic sont :

1° Le hoquet, l'accélération de la respiration au-dessus de 30 par minute pendant la période apyrétique, le trismus, la cyanose et le refroidissement des extrémités, la tachycardie intense, la tendance aux hémorragies ;

2° L'hyperleucocytose au-dessus de 30.000 éléments par mm³ et qui continue à augmenter pendant la période apyrétique ;

3° La sévérité du pronostic augmente avec l'âge.

Au cours de l'épidémie roumaine, 1917, à l'Hôpital

Socola à Jassy, la mortalité moyenne a été de 17,2 %.

La mortalité d'après l'âge a été :

de 20 à 25 ans.....	2,8 %
de 25 à 30 ans.....	4 %
de 30 à 35 ans.....	10,5 %
de 35 à 40 ans.....	18,6 %
de 40 à 50 ans.....	53 %
au-dessus de 50 ans.....	40 %

DIAGNOSTIC

A LA PÉRIODE D'INVASION.

On peut discuter une pneumonie et davantage encore une méningite cérébro-spinale, mais la ponction lombaire et l'évolution écartent ces hypothèses.

En Roumanie, le diagnostic était encore à faire avec le typhus récurrent parce que les deux maladies marchent de pair.

En pratique, il s'agit de faire le diagnostic différentiel entre le premier accès du typhus récurrent et un début du typhus exanthématique.

Au début du typhus récurrent, l'ascension thermique est encore plus brusque mais de durée plus courte. Il n'y a pas d'injection de conjonctives, ni de phénomènes nerveux. Par contre, il existe presque toujours un subictère des conjonctives. L'évolution tranche nettement la question, à moins que les deux maladies soient associées, alors fréquemment le typhus récurrent reste non diagnostiqué.

A LA PÉRIODE D'ÉTAT.

Deux diagnostics se posent :

1° *La rougeole*, mais dans le typhus, la face, le cou et la nuque sont respectés ; il n'y a pas de catarrhe, et les signes généraux sont beaucoup plus graves ;

2° *La fièvre typhoïde* :

a) DIAGNOSTIC CLINIQUE. — La température monte beaucoup plus lentement au début. L'éruption plus discrète localisée au thorax et à l'abdomen est composée de taches disparaissant toujours sous la vitropression. Il n'y a pas de troubles pupillaires. Jamais de syndrome des extrémités. La crise est nette avec amélioration.

b) DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE. — Hémoculture positive au début. Le séro-diagnostic plus tardivement positif. Il faut toutefois se méfier des vaccinés par le T. A. B. et exiger un taux suffisant. La réaction de Weil Félix qui est en séro-diagnostic vis-à-vis le *Protéus* X 19 qui est négatif dans la fièvre typhoïde est presque constamment positive à des taux très élevés dans le typhus exanthématique. Pour plus de précisions, étant donné que la réaction de Weil Félix s'est montrée négative dans quelques cas d'un typhus exanthématique cliniquement diagnostiqué, on peut encore recourir à l'inoculation au cobaye.

La formule sanguine et l'étude du liquide céphalo-rachidien peuvent être aussi d'un grand secours

dans les cas douteux. En effet, dans la fièvre typhoïde le sang présente de la leucopénie, alors que dans le typhus, la leucocytose est la règle. Le liquide céphalo-rachidien normal dans la fièvre typhoïde tout au moins dans le plus grand nombre des cas, présente une hyperalbuminose, une hypercytose et la xantochromasie dans le typhus exanthématique.

TRAITEMENT

Il doit être avant tout prophylactique. Les travaux de Ch. Nicolle, Comte et Conseil sur le rôle du pou ont rendu un service inestimable à l'humanité. En effet l'épouillage reste le moyen héroïque de prophylaxie. Partout où la lutte contre le pou a été menée avec vigueur, les épidémies ont été enrayerées.

Un champ nouveau s'ouvre à la science avec les travaux de Weigl et Zinsser.

Weigl a eu l'idée de préparer un vaccin à *Rickettsia*. Les *Rickettsia* étant difficiles à cultiver, il imagina de préparer son vaccin à partir des intestins des poux infectés artificiellement. Les intestins des poux contenant le virus sont émulsionnés dans une solution physiologique phéniquée à 0,5 %. En définitive, le vaccin se présente en 3 ampoules ; la 1^{re} contenant 25, la 2^e 50 et la 3^e 100 intestins de poux qu'on injecte sous la peau à 3 jours d'intervalle. Durant l'année 1931-1932, il a été vacciné avec ce vaccin, par les soins du service de santé de Pologne, 2.794

personnes dont 131 médecins, 517 infirmiers, 1.805 personnes de l'entourage immédiat des typhiques et 341 autres personnes exposées au danger de contagion.

Les réactions vaccinales ont été nulles ou à peu près ; parfois faible tuméfaction au point d'injection et une fièvre passagère à 38°.

Le nombre de cas de typhus exanthématique durant la période des expériences fut de 5.000 environ.

Ont contracté la maladie, parmi les personnes vaccinées, 5 après la 1^{re} piqûre, 9 après la 2^e et 14 après la 3^e (2 à 5 jours après) ; ces personnes étaient probablement déjà en période d'incubation et l'immunité n'a pu se produire. Aucune d'elles n'a fait une forme mortelle.

Quatre autres ont été infectées à 2 à 5 mois après les injections vaccinales et furent des maladies bénignes. Si on tient compte du milieu dans lequel la vaccination a été expérimentée, on peut conclure que les résultats sont très satisfaisants.

Evidemment, la préparation de ce vaccin est très délicate. B. Ghrzanowski et H. Mosing ont préparé un vaccin contre le typhus exanthématique à partir des crottes des poux infectés et qui sont très riches en *Rickettsia*.

La préparation en est la suivante : des crottes des poux infectés sont mises dans l'eau salée physiologique phéniquée à 0,5 %, le tout est soumis à une série de centrifugations. Finalement on ne trouve dans le culot que des *Rickettsia*. Celles-ci après plu-

sieurs lavages successifs sont mises en suspension aqueuse phéniquée.

Après expérimentation de laboratoire, ces auteurs conclurent que ce « vaccin de crottes » a la même valeur immunisante que le vaccin de Weigl. Il ne provoque aucune réaction locale en général. Le sérum des cobayes vaccinés par ce procédé, possède des propriétés agglutinantes vis-à-vis des *Rickettsia*.

Le traitement curatif comprend :

- 1° Le traitement symptomatique ;
- 2° Le traitement cardiotonique.

Danielopolu a employé, pendant l'épidémie roumaine de 1917, le traitement antitoxique qui consiste en injections intraveineuses d'un sérum physiologique salé et chloré à 0,4 pour 1.000 à raison de 500 cm³ deux fois par jour. Les résultats ont été excellents dans les cas hypertoxiques du typhus exanthématique.

Nicolle et Blaisot ont adopté un sérum de cheval hyperimmunisé avec des organes de cobayes atteints de typhus exanthématique. Ce sérum injecté dès le début de la maladie, à raison de 10 à 20 cm³ par jour en sous-cutanée donne de très bons résultats, la maladie évolue sous une forme très atténuée.

ÉPIDÉMIOLOGIE DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE EN ROUMANIE

Le typhus exanthématique n'a jamais existé en Roumanie avant la Grande Guerre, à l'état endémique.

Dans l'histoire, on retrouve bien quelques épidémies dont la plus importante a été celle qui s'est produite pendant la guerre pour l'indépendance de 1877, où le virus a été importé par les soldats russes.

La statistique pour l'ancien territoire jusqu'à 1915, d'après Danielopolu est la suivante :

1905.....	26 cas	1910.....	44 cas
1906.....	45 cas	1911.....	111 cas
1907.....	1 cas	1912.....	0 cas
1908.....	0 cas	1913.....	5 cas
1909.....	38 cas	1914.....	0 cas

Au début de la guerre mondiale, la Roumanie avait à défendre ses frontières contre le typhus exanthématique qui sévit en Serbie et en Russie. D'ailleurs, le gouvernement depuis longtemps surveillait ses frontières et avait institué des stations de quarantaine, car chaque année il y avait un exode important de travailleurs étrangers vers la Roumanie venant de Bulgarie et de la Russie.

La défense a été efficace puisque pendant les trois premiers mois de 1915, à l'instant où toute la Serbie a été ravagée par l'infection, il n'y eut en Roumanie que 40 cas de typhus exanthématique.

Mais, en août 1916, la Roumanie entre en guerre. Les revers arrivent. Bucarest abandonné, la population reflue vers la Moldavie, l'encombrement est indescriptible. L'hiver 1916-1917 fut particulièrement rigoureux, ce qui forçait les soldats et la population civile à rester enfermés et ne leur permettait aucun soin hygiénique.

L'encombrement et la promiscuité ont préparé le terrain, le virus fut apporté par les troupes russes. Les grands froids ont commencé en décembre 1916, c'est aussi à cette époque que les troupes russes et roumaines sont venues véritablement en contact.

En janvier 1917, la grande épidémie éclate d'abord parmi les soldats puis parmi la population civile. Les statistiques manquent pour la période 1916-1918. On estime cependant le nombre des victimes à plus de 100.000 parmi lesquelles 350 médecins, sur un total de 1.500 médecins mobilisés.

La lutte contre ce fléau a été rendue particulièrement difficile par suite de manque de matériel.

Les hôpitaux étaient insuffisants, à un moment donné chaque hôpital contenait dix fois plus de malades qu'il n'y avait de lits.

La coexistence du typhus récurrent a encore compliqué la tâche. Malgré tant de difficultés, un effort inouï a été accompli. Des nouvelles formations sanitaires sont créées, les moyens de transport sont rassemblés avec gares de triage, des secteurs d'épouillage sont formés et les hôpitaux sont dotés d'un service d'épouillage.

Les services d'épouillage méritent une description particulière. Les bâtiments comprenaient trois pièces, communiquant entre elles et chacune était dotée d'un four souterrain. La personne à épouiller pénétre dans une première pièce où on la rase complètement. Dans une deuxième salle contiguë, on la savonne sous une douche chaude. Passant ensuite dans une troisième pièce, on l'enduit de pétrole et on lui donne du linge propre. Tous les effets sont introduits dans des sacs imbibés de pétrole et passent par une ouverture de la première salle.

Pendant l'épidémie de 1917, on immergeait les effets pendant 3 à 4 jours dans des bacs contenant une solution de crésyl à 5 %, puis stérilisés au four ou à l'étuve près des hôpitaux.

Les fours réalisaient une étuve sèche de grande dimension. Entièrement souterrains, ils étaient facilement et rapidement construits.

Une seule ouverture fermée par une porte pouvait clore hermétiquement, donnant accès à cette étuve de 4 mètres de long sur 3 mètres de large et 2 mètres de hauteur. Le chauffage était assuré par des tuyaux de poêle placés horizontalement d'un foyer extérieur, on réglait la température à l'aide d'un thermomètre placé à hauteur d'homme, visible de l'extérieur, à travers une petite ouverture vitrée.

Les vêtements et objets à désinfecter, transportés au four avec précaution dans des caisses, étaient suspendus à l'intérieur du four à des porte-manteaux disposés dans ce but. Cette manière de disposer les

vêtements et la température de 100° à 110° qu'on obtenait dans ces fours, assurait une destruction complète des poux et leurs lentes.

La literie qui ne pouvait pas être désinfectée convenablement était incinérée. Les pièces désinfectées à l'aide du soufre, en brûlant 40 gr. de soufre par mètre cube de capacité. A partir du moment où l'épouillage correct a pu être appliqué sur tout le territoire, les résultats ne se sont pas fait attendre.

La mortalité parmi le personnel soignant s'est réduite au minimum et vers le mois de juin l'épidémie a été presque enrayée. Malheureusement la guerre continua à faire rage et les troupes russes, au nombre de près d'un million, contribuaient toujours à l'encombrement. Du fait de la révolution russe, la discipline s'est relâchée parmi les troupes de ce pays, rendant difficile la lutte contre le typhus.

Vint la paix séparée entre la Russie et l'Allemagne. L'évacuation du territoire roumain par les troupes russes en débandade ne s'est point passée sans désordre. L'épidémie de typhus exanthématique quoique moins meurtrière était toujours intense. Délivré et élargi brusquement en 1918, le territoire roumain se trouve de nouveau le théâtre de vastes déplacements humains : retour des prisonniers, reflux des réfugiés d'Ukraine où la guerre civile et le typhus exanthématique sévissent en ce moment. Malgré toutes les mesures de prophylaxie, le typhus exanthématique reste, quoique très atténué, sur le territoire. Parmi les provinces récupérées, ce sont surtout

la Bessarabie et la Bucovine qui sont infestées de typhus exanthématique.

Le D^r Cantacuzène fait doter le pays d'une nouvelle organisation sanitaire, plus conforme à la nouvelle situation du pays et permettant une surveillance effective de l'hygiène publique. Les hôpitaux et dispensaires sont plus nombreux et dotés du personnel et matériel nécessaires. Des équipes de déparasitation sont formées. Ces équipes se transportent suivant les nécessités du moment et sont aidées au besoin par des formations sanitaires de l'armée. L'épouillage s'adresse aux malades, aux membres de leur famille, à tous ceux qui ont été en contact avec le malade. Dans beaucoup de villages on passe une véritable inspection de tous les habitants et ceux qui sont trouvés porteurs de poux ou de lentes sont obligés de passer par les soins de l'équipe. Les effets sont désinsectisés à l'aide d'étuves mobiles ou de fours. Nous reproduisons ci-dessous les données statistiques que nous empruntons au D^r Danielopolu (*in Bull. off. inter. d'hygiène*, n° 9, 1934).

	Nombre de cas
Année 1919.....	56.042
— 1920.....	9.866
— 1921.....	2.106
— 1922.....	2.005
— 1923.....	4.993
— 1924.....	3.312
— 1925.....	1.892
— 1926.....	2.355

	Nombre de cas
Année 1927	2.787
— 1928	1.516
— 1929	1.389
— 1930	1.719
— 1931	1.377
— 1932	1.787
— 1933	1.805

Le pourcentage de la léthalité :

	Nombre de cas
Année 1920	10,1 %
— 1921	10,7 %
— 1922	10,0 %
— 1923	9,1 %
— 1924	11,2 %
— 1925	10,9 %
— 1926	9,0 %
— 1927	8,8 %
— 1928	10,0 %
— 1929	12,7 %
— 1930	9,0 %
— 1931	10,3 %
— 1932	9,8 %
— 1933	9,3 %

D'après ces statistiques on peut se rendre compte que depuis la guerre, le typhus exanthématique s'est enraciné et est devenu endémique en Roumanie.

La léthalité a baissé, puisque de 20 % en moyenne en temps d'épidémie, elle n'est actuellement que de 10 %. Dans son communiqué à l'Office international d'hygiène, en septembre 1934, Danielopolu insiste sur la différence des formes cliniques qui ont été observées lors de l'épidémie de 1917 et celles obser-

vées actuellement. Les formes hypertoxiques, fréquentes en 1917, sont rares actuellement. Par contre, les formes abortives sont nombreuses au point qu'il croit que nombre de cas ne sont même pas diagnostiqués. La répartition du nombre de cas de typhus exanthématique par province nous dévoile les raisons de l'endémicité actuelle. En effet, c'est la Bessarabie qui compte le plus de cas, puis vient la partie de la Moldavie, voisine de la Bessarabie, et en dernier lieu la Bucovine.

Or, la Bessarabie ayant été pendant plus d'un siècle sous la domination russe reçut alors l'apport de colons venus de tous les points de l'immense empire de Tsars qui importèrent avec eux le typhus exanthématique. Le voisinage de l'Ukraine et de la Pologne pour la Bessarabie et la Bucovine ne manquent pas de contribuer pour une certaine part à l'entretien de l'infection. Malgré toutes les difficultés accumulées, le gouvernement roumain ne considère pas cet état de choses comme une fatalité inévitable. La lutte contre le typhus exanthématique est menée avec beaucoup de vigueur sous les auspices du D^r Costinesco, ministre de la Santé publique. Tout dernièrement, 44 équipes de déparasitation supplémentaires ont été formées, dont 36 pour la Bessarabie et 8 pour la Moldavie. Ces équipes sont secondées par 30 médecins et 150 infirmiers de l'armée.

La vaccination antityphique est actuellement à l'étude en Roumanie, mais on n'a pas encore généralisé son emploi dans un but prophylactique.

CONCLUSIONS

De l'étude à laquelle nous venons de nous livrer sur le typhus exanthématique en Roumanie, nous pouvons tirer les conclusions suivantes.

Avant la guerre, la Roumanie ne comptait que 40 à 60 cas de typhus exanthématique en moyenne par année. C'était relativement peu, étant donné le voisinage de la Russie où cette maladie était fort commune. Vint la grande guerre et l'épidémie de 1917 éclata. A son origine nous retrouvons l'invasion ennemie qui réduisit le territoire dans de notables proportions. La population et l'armée s'entassa dans des locaux trop peu nombreux, où la misère les suivit. Les troupes russes apportèrent le virus, l'épidémie éclata avec une violence telle qu'elle donna naissance à la description d'une forme nouvelle hypertoxique.

Depuis la guerre, le typhus est endémique. La Bessarabie a été annexée au territoire roumain, le reflux des prisonniers, des réfugiés venant d'Ukraine, la libre communication entre la Moldavie et la Bessarabie créent un nouvel apport de virus. Pour lutter, le service de santé est réorganisé et fournit de nom-

breux efforts. On déparasite et on isole sur une grande échelle. Cependant l'endémie résiste. Pourquoi ?

Il est probable qu'il existe des cas de typhus cliniquement inapparente en Roumanie comme dans les autres pays où l'endémicité du typhus exanthématique est établie. Pour parer à la diffusion du virus, il faudrait ajouter à l'épouillage le dépistage de ces formes inapparentes par la réaction de Weil Félix et l'inoculation au cobaye si possible. Mais cela sera difficilement réalisable, aussi vaudra-t-il peut-être mieux s'adresser à la vaccination. L'expérience polonaise nous faisant pencher vers cette dernière solution.

Vu : le Président de la thèse
TANON.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Nicolle (Ch.)*. — Etat de nos connaissances expérimentales sur le typhus exanthématique (Bull. Institut Pasteur, t. XVIII, p. 1 à 13).
- Cantacuzène (J.)*. — L'épidémie de typhus exanthématique en Roumanie pendant la dernière guerre (Bull. Soc. patho. exotique Paris, 1920, XIII, 269 à 290).
- Combiesco (D.)* et *Popesco (C.)*. — Absence du typhus exanthématique murin en Roumanie (Soc. de biol. de Bucarest, 15-29 juin 1933).
- Danielopolu (D.)*. — Le typhus exanthématique.
- Danielopolu*. — Le typhus exanthématique en Roumanie (Off. intern. d'hygiène publique, N° 9, t. XXVI; sept. 1934).
- Francke (M.)*, *Bucinscan (M.)* et *Toma (A.)*. — Recherches sur les modifications du sang et du liquide céphalo-rachidien dans le typhus exanthématique (Soc. Roumaine de Biologie, t. XCVII, p. 1425, 1927).
- Gheorghiu*. — Possibilité d'infection par le liquide céphalo-rachidien dans le typhus exanthématique (Bull. de l'Institut Pasteur, 20 sept. 1931).
- Nicolle et Conseil*. — Le typhus inapparent (Presse médicale, 1925).
- Barykine, Minervine* et *Kompaneec*. — Le typhus exanthématique inapparent chez l'homme et son importance épidémiologique (Arch. de l'Inst. Pasteur, décembre 1930).

- Chodzko (W.)*. — Expérience polonaise de la vaccination préventive contre le typhus exanthématique d'après la méthode de Weigl (Bull. Off. ; intern. d'hygiène publique, N° 9, 1933).
- Ghrzanowski (B.) et Mosing (H.)*. — Sur l'emploi des *Rickettsia* des crottes de poux pour la vaccination contre le typhus exanthématique (Arch. Inst. Pasteur, t. XXII, 1933).
- Saraudy (P.)*. — Les épidémies de typhus exanthématique et le rôle du pou dans l'histoire. Thèse de Paris, 1930.
- Goinitch (V.)*. — Les recherches récentes sur l'agent pathogène du typhus exanthématique. Thèse Paris, 1923.
- Gérard (F.)*. — Les notions actuelles sur le typhus exanthématique. Thèse Paris, 1919.
- Laussel (J.)*. — L'évolution du typhus exanthématique en Europe depuis 1914. Thèse Paris, 1928.

